



1c971 U.S. PTO
10/074180
02/12/02

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 101 07 151.5

Anmeldetag: 16. Februar 2001

Anmelder/Inhaber: Bayer AG, Leverkusen/DE

Bezeichnung: Polyhalogensubstituierte Zimtsäuren und Zimtsäure-
derivate und ein Verfahren zur Herstellung von poly-
halogensubstituierten Zimtsäuren und Zimtsäurede-
rivaten

IPC: C 07 C 57/60

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprüng-
lichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 29. November 2001
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Dzierzon

Polyhalogensubstituierte Zimtsäuren und Zimtsäurederivate und ein Verfahren zur Herstellung von polyhalogensubstituierten Zimtsäuren und Zimtsäurederivaten

5

Die vorliegende Erfindung betrifft neue polyhalogensubstituierte Zimtsäuren und Zimtsäurederivate und ein Verfahren zur Herstellung von bekannten und neuen polyhalogensubstituierten Zimtsäuren und Zimtsäurederivaten.

10

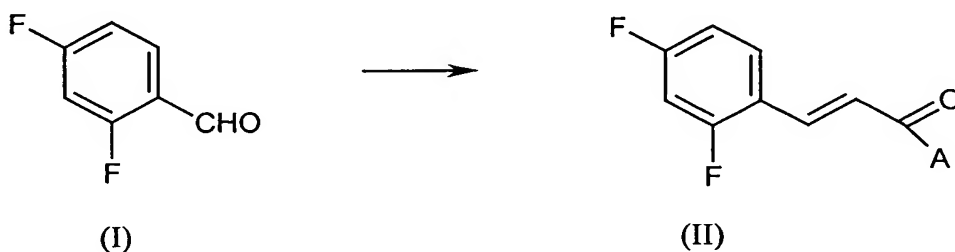
Bekannte halogensubstituierte Zimtsäuren und Zimtsäurederivate sind Zwischenprodukte zur Herstellung von Agrochemikalien und Pharmazeutika (siehe DE-A 22 44 761, WO 95/30645, WO 94/26692, WO 94/7893, WO 94/26693 und US-A 5 753 655).

15

2,4-Difluorzimtsäure und ihre Ester der Formel (II) kann man herstellen, indem man Benzylhalogenide der Formel (I) mit Acetanhydrid oder Benzaldehyde der Formel (I) mit Malonsäure oder Malonsäureestern umsetzt.

Die folgende Reaktionsgleichung illustriert dies:

20



A = OH oder O-alkyl.

25

Nachteilig dabei ist die benötigte hohe Reaktionstemperatur, die nicht befriedigende Ausbeute und die schwierige Zugänglichkeit der Verbindungen der Formel (I). In Monatshefte der Chemie 90, 680 (1959) wird die Umsetzung von 2,4-Difluorbenz-

aldehyd mit Acetanhydrid bei 180°C beschrieben, wobei 2,4-Difluorzimtsäure in 77 %iger Ausbeute erhalten wird.

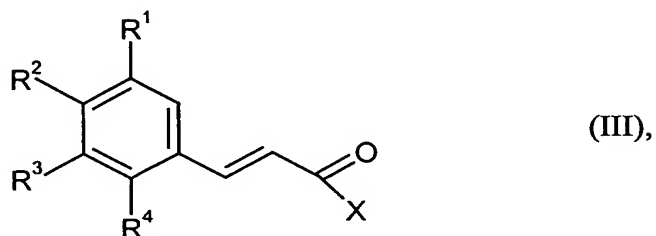
Bei einem anderen Weg zur Herstellung eines halogensubstituierten Zimtsäurederi-
vats wird von 2,4-Difluor-brombenzol ausgegangen und dieses mit Acrylsäure unter
Zusatz von Triphenylphosphinpalladiumdichlorid und Kaliumcarbonat in Dimethyl-
formamid bei 145 bis 150°C im Verlaufe von 6 Stunden umgesetzt. Das entspre-
chende Zimtsäurederivat wird in einer Ausbeute von nur 54 % erhalten (Russ. J. Org.
Chem. 33 (4), 563-569 (1997)). Hier ist die Ausbeute noch unbefriedigender und es
werden auch hohe Reaktionstemperaturen und lange Reaktionszeiten benötigt.

Schließlich ist aus der EP-A-584 043 bekannt, dass man Verbindungen des Typs
 $\text{Ar-CHR}_a\text{-CHR}_b\text{R}_c$ herstellen kann, wenn man Diazoniumsalze des Typs Ar-N_2^{\oplus}
mit Verbindungen des Typs $\text{CR}_a=\text{CR}_b\text{R}_c$ unter Bildung von Verbindungen des Typs
 $\text{Ar-CHR}_a=\text{CR}_b\text{R}_c$ umsetzt und in Gegenwart von homogenen Palladiumkatalysatoren
und unter Zusatz von 1 bis 10 äquivalenten Base arbeitet. Dieses Verfahren ist insbe-
sondere für die Herstellung von Verbindungen geeignet, bei denen der Ar-Rest mit
einer Sulfonsäuregruppe, also einer stark polaren Gruppe substituiert ist. Neben
dieser Einschränkung ist nachteilig, dass man bei diesem Verfahren große Mengen
an Basen zusetzen muss, was zusätzliche Kosten bedeutet und eine aufwändige Auf-
arbeitung des Reaktionsgemisches erforderlich macht.

Die EP-A-584 264 beschreibt ein ähnliches Verfahren wie die EP-A-584 043. Es
wird jedoch in zusätzlicher Gegenwart von Arylphosphanen gearbeitet, was mit wei-
teren Kosten und weiterem zusätzlichem Aufwand verbunden ist.

Es besteht also noch das Bedürfnis nach einem Verfahren zur Herstellung von poly-
halogenierten Zimtsäuren und Zimtsäurederivaten, bei dem auf einfache Weise, bei
moderaten Temperaturen, mit kurzen Reaktionszeiten, ohne Basenzusatz und ohne
zwingenden Zusatz von Arylphosphanen die gewünschten Produkte in höherer Aus-
beute als bisher zugänglich sind.

Es wurde nun ein Verfahren zur Herstellung von polyhalogenierten Zimtsäuren und Zimtsäurederivaten der Formel (III) gefunden



in der

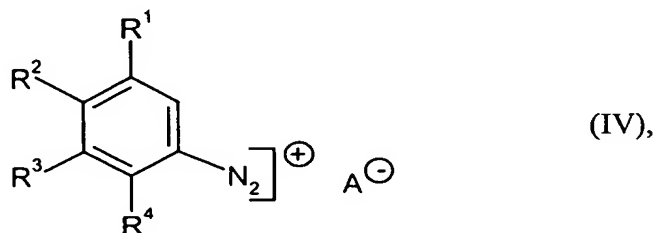
R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom stehen, wobei mindestens zwei dieser Reste von Wasserstoff verschieden sind und

X für OR^5 oder $N(R^6)(R^7)$ steht, wobei

R^5 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_{10} -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Benzyl steht und

R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und jeweils für gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_{10} -Alkyl stehen,

das dadurch gekennzeichnet ist, dass man ein Diazoniumsalz der Formel (IV)



in der

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die bei Formel (III) angegebene Bedeutung haben und

- 5 A^\ominus für ein Äquivalent Halogenid-, Hydrogensulfat-, Nitrat-, Acetat- oder Tetrafluoroborationen oder für $\frac{1}{2}$ Äquivalent Sulfationen oder für $\frac{1}{3}$ Äquivalent Phosphationen steht,

mit Acrylsäure oder einem Acrylsäurederivat der Formel (V)

10



in der

X die bei Formel (III) angegebene Bedeutung hat und

15

R^8 für Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_{10} -Alkyl steht,

in Gegenwart eines homogenen, Palladium enthaltenden Katalysators bei -5 bis +100°C umgesetzt.

20

Das erfindungsgemäße Verfahren wird ohne Basenzusatz und vorteilhafterweise ohne Zusatz von Arylphosphanen durchgeführt.

25

Soweit es sich bei den Resten R^5 , R^6 , R^7 und R^8 um gegebenenfalls substituierte Alkylreste handelt können als Substituenten z.B. Halogen-, Hydroxy- oder C_6 - C_{12} -Arylreste in Frage kommen. Von diesen Substituenten können z.B. pro Rest aus der Gruppe R^5 , R^6 , R^7 und R^8 1 bis 2 vorhanden sein.

Vorzugsweise stehen R^1 für Wasserstoff oder Chlor, R^2 für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom, R^3 für Wasserstoff oder Chlor und R^4 für Fluor oder Chlor, wobei mindestens einer der Reste R^1 , R^2 und R^3 von Wasserstoff verschieden ist.

5 R^5 steht vorzugsweise für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl oder Benzyl. R^6 und R^7 stehen vorzugsweise für Methyl oder Ethyl. R^8 steht vorzugsweise für Wasserstoff oder Methyl. A^\ominus steht vorzugsweise für ein Äquivalent Chlorid, Hydrogensulfat oder Acetat oder 1/2 Äquivalent Sulfat.

10 Als homogene, palladiumhaltige Katalysatoren kommen z.B. Palladium(II)- und Palladium(O)-Verbindungen in Frage wie $PdCl_2$, $PdBr_2$, $Pd(NO_3)_2$, H_2PdCl_4 , $Pd(CH_3COO)_2$, Na_2PdCl_4 , K_2PdCl_4 , Pd(II)-acetylacetonat, Tetra-(triphenylphosphin)Pd und Tris-(dibenzylidenaceton)Pd₂ in Frage. Bevorzugt sind $PdCl_2$, $Pd(CH_3COO)_2$ und Pd(II)-acetylacetonat.

15 Der jeweilige Palladium enthaltende Katalysator kann z.B. in einer Menge von 0,001 bis 10 mol-%, bevorzugt auf das Diazoniumsalz der Formel (IV) eingesetzt werden.

20 Bevorzugte Reaktionstemperaturen sind solche von +20 bis +80°C, insbesondere solche von +40 bis +65°C.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann gegebenenfalls unter Zusatz von einfachen Lösungsmitteln durchgeführt werden. Geeignet sind beispielsweise Wasser, C₁-C₆-Alkylalkohole, Ameisensäure, Tetrahydrofuran und Acetonitril.

25 Die Diazoniumsalze der Formel (IV) können auf an sich bekannte Weise (siehe z.B. Houben-Weyl, Band X/3, Seiten 7 bis 113 aus den entsprechenden Anilinen durch Umsetzung mit Natriumnitrit in saurer wässriger Lösung oder durch Umsetzung von Methylnitrit in saurem Methanol hergestellt werden. Die Diazoniumsalze können in
30 Form des bei ihrer Herstellung anfallenden Reaktionsgemisches in das erfindungsgemäße Verfahren eingesetzt werden, vorzugsweise nach der Zerstörung von

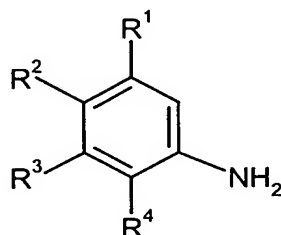
gegebenenfalls noch vorhandenem Nitrit. Eine Isolierung der Diazoniumsalze ist nicht erforderlich.

5 Bevorzugte Verbindungen der Formel (V) sind Acrylsäure, Methacrylsäure, Acrylamid und Methacrylamid.

Bezogen auf 1 Mol Diazoniumsalz der Formel (IV) kann man z.B. 0,5 bis 2 Mole Acryl oder Acrylsäurederivate der Formel (V) einsetzen. Vorzugsweise liegt diese Menge bei 0,9 bis 1,5 Molen.

10

Man kann das erfindungsgemäße Verfahren z.B. so durchführen, dass man zunächst aus einem Anilin der Formel



(VI),

15

in der

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die bei Formel (III) angegebene Bedeutung haben,

20

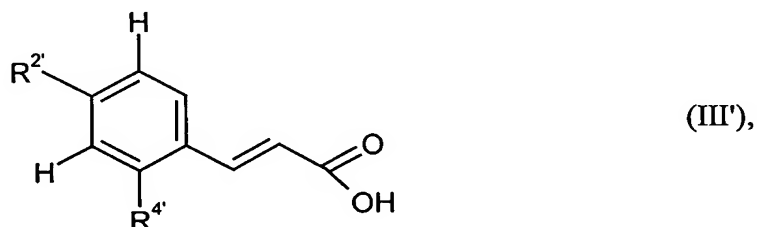
mit Natriumnitrit in schwefelsaurer wässriger Lösung oder mit einem Alkylnitrit wie Methyl-, Ethyl-, Butyl- oder Amylnitrit, vorzugsweise Methylnitrit in saurem, z.B. schwefelsaurem Methanol in ein Diazoniumsalz der Formel (IV) überführt, in dem erhaltenen Reaktionsgemisch gegebenenfalls vorhandenes Nitrit durch Zugabe von Amidosulfonsäure zerstört, das so behandelte Reaktionsgemisch zu einem Gemisch aus Acrylsäure oder einem Acrylsäurederivat der Formel (V) mit einem homogenen, Palladium enthaltenden Katalysator und gegebenenfalls einem einfachen Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Ethanol oder Isopropanol bei Reaktionstemperatur zutropft und gegebenenfalls nach einer Nachrührzeit das hergestellte Produkt der

25

Formel (III), gegebenenfalls nach Abkühlung und/oder Verdünnung mit Wasser abtrennt, z.B. durch Filtration, Destillation oder Phasentrennung.

Das erfindungsgemäße Verfahren hat die Vorteile, dass es in einfacher Weise, bei tiefen Temperaturen, in kurzen Reaktionszeiten, ohne Basenzusätze und ohne unbedingt notwendige Zusätze von Arylphosphanen polyhalogen-substituierte Zimtsäuren und Zimtsäurederivate in hohen Ausbeuten liefert. Außerdem werden keine speziellen Lösungsmittel wie Dimethylformamid gebraucht.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiter neue polyhalogenierte Zimtsäuren und Zimtsäurederivate der Formel

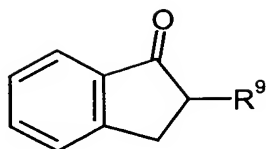


in der

$R^{2'}$ für Chlor und $R^{4'}$ für Fluor oder
 $R^{2'}$ für Fluor und $R^{4'}$ für Chlor stehen.

Eine Herstellungsmöglichkeit für die neuen Verbindungen der Formel (III') ist oben beschrieben worden. Ihre Verwendbarkeit wird weiter unten erläutert.

Die polyhalogenierten Zimtsäuren und Zimtsäurederivate der Formel (III) inclusive solche der Formel (III') kann man durch Hydrierung der Doppelbindung und anschließende Cyclisierung in Indanonderivate der Formel



(VII),

in der

5 R^9 für COOH , CONH_2 oder COOR^{10} steht, wobei

R^{10} $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ bedeutet,

überführen.

10

Dabei kann man den 1. Schritt beispielsweise durchführen, indem man in Gegenwart von Platin oder Palladium, gegebenenfalls bei erhöhtem Druck mit Wasserstoff hydriert und den 2. Schritt beispielsweise durchführen, indem man die erhaltenen Arylpropionsäuren in die entsprechenden Säurechloride überführt und diese mit

15 Hilfe von Friedel-Crafts-Katalysatoren cyclisiert.

Aus den Indanonen der Formel (VII) sind dann agro- und pharmazeutische Wirkstoffe sowie flüssigkristalline Materialien analog bekannten Verfahren (siehe z.B. WO 95/29171, EP-A 538 134, EP-A 401 166 und JP-OS 06-263 663) zugänglich.

20

Die neuen Verbindungen der Formel (III') erweitern die Palette der zur Verfügung stehenden Indanone und damit potentielle Wirkstoffe auf dem Agro- und Pharmagebiet sowie auf dem Gebiet flüssigkristalliner Stoffe herzustellen und auszutesten.

Beispiele

Beispiel 1 2,4-Difluorzimtsäure

5 Zu 236 ml Wasser wurden 62 ml konzentrierte Schwefelsäure gegeben, auf 5°C
abgekühlt und 38,7 g 2,4-Difluoranilin zugegeben. Bei 0 bis 2°C wurde eine Lösung
aus 23,9 g Natriumnitrit in 45 ml Wasser innerhalb von 40 Minuten zugetropft und
30 Minuten nachgerührt. Dann wurde soviel Amidosulfonsäure zugegeben, dass
10 überschüssiges Nitrit vernichtet war. Zu 25,8 g Acrylsäure wurden 0,34 g Tris(di-
benzylidenaceton)dipalladium(0) gegeben und bei 40°C über 4 Stunden die
Diazoniumsalzlösung zugetropft und 2 Stunden nachgerührt. Nachdem auf Raum-
temperatur abgekühlt wurde, wurden 47,5 g Difluorzimtsäure durch Filtration isoliert
(86 % Ausbeute d.Th.; Schmelzpunkt: 203°C).

15 **Beispiel 2** 2,4-Difluorzimtsäure

Zu einer Mischung aus 124 ml konzentrierter Schwefelsäure und 472 ml Wasser
wurden bei 0°C 77,5 g Difluoranilin getropft. Bei 0°C wurde anschließend eine
Lösung aus 48,3 g Natriumnitrit in 90 ml Wasser in 30 Minuten zugetropft, so dass
20 die Temperatur gehalten werden konnte. Dann wurde 30 Minuten bei 0°C nachge-
rührt. Überschüssiges Nitrit wurde durch die Zugabe von Amidosulfonsäure zerstört.

Zu 54,8 g Acrylsäure wurde 0,1 g Palladium(II)acetylacetonat gegeben und auf 50°C
erwärmt. Bei dieser Temperatur wurde die Diazoniumsalzlösung in 4 Stunden zuge-
25 tropft und weitere 2 Stunden nachgerührt. Nachdem auf Raumtemperatur abgekühlt
wurde, wurde der Feststoff durch Filtration isoliert, mit Wasser gewaschen und
getrocknet (99,6 g; 90 % Ausbeute d.Th.; Schmelzpunkt: 203 bis 205°C).

Beispiel 3 4-Brom-2-fluorzimtsäure

5 Zu 236 ml Wasser wurden 62 ml Schwefelsäure gegeben und auf 5°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 57,0 g 4-Brom-2-fluoranilin zugegeben und bei 0 bis 2°C eine Lösung aus 24,2 g Natriumnitrit in 45 ml Wasser innerhalb von 30 Minuten zu-

getropft und 20 Minuten nachgerührt. Anschließend gab man 2,8 g Amidosulfon-

säure zu.

10 Zu 27,5 g Acrylsäure wurden bei 40°C 5 ml der Diazoniumsalzlösung getropft, 0,23 g Palladium(II)acetylacetonat gegeben und innerhalb von 20 Minuten die restliche Diazoniumsalzlösung zugetropft. Es wurde 4 Stunden bei 40°C nachgerührt. Man ließ auf Raumtemperatur abkühlen und isolierte durch Filtration das Produkt. Nach dem Trocknen lagen 54,4 g 4-Brom-2-fluorzimtsäure vor (74 % d.Th.; Schmelzpunkt: 218°C).

15

Beispiel 4 2,4-Dichlorzimtsäure

20 Aus 35 g Natriumnitrit in einem Methanol (20 ml)/Wasser (60 ml) Gemisch wurde durch Zugabe von 30 ml 50 %iger Schwefelsäure (30 ml) gasförmiges Methylnitrit dargestellt, das bei 0°C in eine Mischung aus 250 ml Wasser, 60 ml konz. Schwefelsäure und 53,5 g 2,4-Dichloranilin eingeleitet wurde. Es wurde 1 Stunde nachgerührt. Überschüssiges Methylnitrit wurde durch Überleiten eines Stickstoffstroms und Zusatz von 3 g Amidosulfonsäure entfernt. Diese Lösung wurde über 2 Stunden bei 40°C zu einer Lösung aus 0,25 g Palladium(II)acetylacetonat und 30 g

25 Acrylsäure gegeben und 2 Stunden nachgerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Niederschlag filtriert und getrocknet. Es ergaben sich 58,1 g 2,4-Dichlorzimtsäure (81 % Ausbeute d. Th.; Schmelzpunkt: 230°C).

Beispiel 5 2,4-Difluorzimtsäure

5 Zu einer Mischung aus 124 ml konz. Schwefelsäure und 472 ml Wasser wurden bei 0°C 77,5 g Difluoranilin getropft. Bei 0°C wurde anschließend eine Lösung aus 48,3 g Natriumnitrit in 90 ml Wasser so zugetropft, dass die Temperatur gehalten werden konnte. Anschließend wurde 30 Minuten bei 0°C nachgerührt. Überschüssiges Nitrit wurde durch die Zugabe von Amidosulfonsäure zerstört.

10 Zu 54,8 g Acrylsäure wurden 0,34 g Palladium(II)acetat gegeben und auf 47°C erwärmt. Bei dieser Temperatur wurde die Diazoniumsalzlösung in 2 Stunden so zugetropft, dass die Temperatur 49°C nicht überstieg, dann wurde weitere 2 Stunden nachgerührt. Nachdem auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wurde der Feststoff durch Filtration isoliert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das ergab 105,1 g 2,4-Difluorzimtsäure (95 % Ausbeute d. Th.; Schmelzpunkt 204-205°C).

15

Beispiel 6 3-(2,4-Difluorphenyl)-2-methylacrylsäure

20 Zu einer Mischung aus 124 ml konz. Schwefelsäure und 472 ml Wasser wurden bei 0°C 77,5 g Difluoranilin getropft. Bei 0°C wurde anschließend eine Lösung aus 48,3 g Natriumnitrit in 90 ml Wasser so zugetropft, dass die Temperatur gehalten werden konnte, anschließend wurde 30 Minuten bei 0°C nachgerührt. Überschüssiges Nitrit wurde durch die Zugabe von Amidosulfonsäure zerstört.

25 Zu 60,1 g Methacrylsäure wurden 0,34 g Palladium(II)acetat gegeben und auf 45°C erwärmt. Bei dieser Temperatur wurde die Diazoniumsalzlösung in 2 Stunden so zugetropft, dass die Temperatur 50°C nicht überstieg, dann wurde weitere 2 Stunden nachgerührt. Nachdem auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wurde der Feststoff durch Filtration isoliert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Es ergaben sich 118,0 g 3-(2,4-Difluorphenyl)-2-methylacrylsäure (85 % Ausbeute d. Th.; Schmelzpunkt 140-142°C).

30

Beispiel 7 3-(2,4-Difluorphenyl)-propionsäure (nicht erfindungsgemäß)

105 g 2,4-Difluorzimtsäure aus Beispiel 5 wurden in 450 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 5 g Palladium auf Aktivkühle unter Rühren bei 100°C und 50 bar Wasserstoffdruck umgesetzt. Nach Erreichen von Druckkonstanz wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, entspannt, der Palladiumkatalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Nach der Trocknung im Vakuum erhielt man 104,1 g 3-(2,4-Difluorphenyl)-propionsäure (98 % d. Th.; Schmelzpunkt: 100-102°C).

Beispiel 8 2,5-Difluor-4-chlorzimtsäure

Zu einer Mischung aus 124 ml konz. Schwefelsäure und 472 ml Wasser wurden bei 0°C 98,2 g 2,5-Difluor-4-chloranilin getropft. Bei 0°C wurde anschließend eine Lösung aus 48,3 g Natriumnitrit in 90 ml Wasser so zugetropft, dass die Temperatur gehalten werden konnte. Anschließend wurde 30 Minuten bei 0°C nachgerührt. Überschüssiges Nitrit wurde durch die Zugabe von Amidosulfonsäure zerstört.

Zu 54,8 g Acrylsäure wurden 0,34 g Palladium(II)acetat gegeben und auf 47°C erwärmt. Bei dieser Temperatur wurde die Diazoniumsalzlösung in 2 Stunden so zugetropft, dass die Temperatur 49°C nicht überstieg, dann wurde weitere 2 Stunden nachgerührt. Nachdem auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wurde der Feststoff durch Filtration isoliert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das ergab 116,7 g 2,5-Difluor-4-chlorzimtsäure (89 % Ausbeute d. Th.).

Beispiel 9 2,5-Difluor-3-chlorzimtsäure

Zu einer Mischung aus 124 ml konz. Schwefelsäure und 472 ml Wasser wurden bei 0°C 98,2 g 2,5-Difluor-3-chloranilin getropft. Bei 0°C wurde anschließend eine Lösung aus 48,3 g Natriumnitrit in 90 ml Wasser so zugetropft, dass die Temperatur gehalten werden konnte. Anschließend wurde 30 Minuten bei 0°C nachgerührt. Überschüssiges Nitrit wurde durch die Zugabe von Amidosulfonsäure zerstört.

5 Zu 54,8 g Acrylsäure wurden 0,34 g Palladium(II)acetat gegeben und auf 47°C erwärmt. Bei dieser Temperatur wurde die Diazoniumsalzlösung in 2 Stunden so zugetropft, dass die Temperatur 49°C nicht überstieg, dann wurde weitere 2 Stunden nachgerührt. Nachdem auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wurde der Feststoff durch Filtration isoliert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das ergab 108,9 g 2,5-Difluor-3-chlorzimtsäure (83 % Ausbeute d. Th.).

Beispiel 10 2,3,4,5-Tetrachlorzimtsäure

10

Zu einer Mischung aus 124 ml konz. Schwefelsäure und 472 ml Wasser wurden bei 0°C 98,2 g 2,3,4,5-Tetrachloranilin getropft. Bei 0°C wurde anschließend eine Lösung aus 48,3 g Natriumnitrit in 90 ml Wasser so zugetropft, dass die Temperatur gehalten werden konnte. Anschließend wurde 30 Minuten bei 0°C nachgerührt. 15 Überschüssiges Nitrit wurde durch die Zugabe von Amidosulfonsäure zerstört.

20

Zu 54,8 g Acrylsäure wurden 0,34 g Palladium(II)acetat gegeben und auf 47°C erwärmt. Bei dieser Temperatur wurde die Diazoniumsalzlösung in 2 Stunden so zugetropft, dass die Temperatur 49°C nicht überstieg, dann wurde weitere 2 Stunden nachgerührt. Nachdem auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wurde der Feststoff durch Filtration isoliert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das ergab 144,1 g 2,3,4,5-Tetrachlorzimtsäure (84 % Ausbeute d. Th.).

Beispiel 11 3-(2,4-Difluorphenyl)propionsäure (nicht erfindungsgemäß)

25

30

Es wurde wie in Beispiel 5 verfahren, jedoch die erhaltene 2,4-Difluorzimtsäure nicht isoliert. Die erhaltene, wässrig-saure Produktsuspension wurde unter weiterem Rühren bei 50°C mit 2 g Pd/C (5 %ig) versetzt und auf 100°C aufgeheizt. Anschließend wurde bis 5 bar Wasserstoff aufgepresst. Nach Erreichen von Druckkonstanz wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, entspannt und der Feststoff abfiltriert. Der Filterkuchen wurde in Methylenchlorid aufgenommen, der Palladium-Katalysator abfiltriert

und das Lösungsmittel entfernt. Nach der Trocknung im Vakuum erhielt man 100,5 g 3-(2,4-Difluorphenyl)propionsäure (90 % d. Th.; Schmelzpunkt: 100°C).

Beispiel 12 3-(2,4-Difluorphenyl)propionsäure (nicht erfindungsgemäß)

5

Es wurde wie in Beispiel 11 verfahren, jedoch wurde auf den Zusatz von Palladium auf Aktivkohle verzichtet. Es wurden 98,3 g 3-(2,4-Difluorphenyl)propionsäure (88 % d. Th.) erhalten.

10

Beispiel 13 3-(2,4-Difluorphenyl)propionsäure (nicht erfindungsgemäß)

Es wurde wie in Beispiel 5 verfahren, jedoch die erhaltene 2,4-Difluorzimtsäure nicht isoliert. Die erhaltene, wässrig-saure Produktsuspension wurde mit Natronlauge alkalisch gestellt und unter weiterem Rühren bei 50°C mit 2 g Pd/C (5 %ig) versetzt und auf 100°C aufgeheizt. Anschließend wurde bis 5 bar Wasserstoff aufgepresst. Nach Erreichen von Druckkonstanz wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, entspannt und der Palladium-Katalysator abfiltriert. Die alkalische Produktlösung wurde mit Schwefelsäure angesäuert und der Produktniederschlag durch Filtration isoliert. Nach der Trocknung im Vakuum erhielt man 95,0 g 3-(2,4-Difluorphenyl)propionsäure (85 % d.Th.).

20

Beispiel 14 4,6-Difluorindan-1-on (nicht erfindungsgemäß)

Zu einer Lösung der 3-(2,4-Difluorphenyl)propionsäure (57 g) in Methylenchlorid (200 ml) tropfte man bei 40°C Thionylchlorid (54,6 g). Nach beendeter Reaktion wurde überschüssiges Thionylchlorid und das Lösungsmittel abdestilliert. Den öligen Rückstand tropfte man bei 40°C zu einer Suspension von Aluminiumchlorid (88,5 g) in Methylenchlorid (200 ml). Das Reaktionsgemisch wurde nach 18 Stunden bei 40°C auf verdünnte Salzsäure gegeben. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und einmal mit Methylenchlorid (250 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

30

wurden vom Lösungsmittel befreit und anschließend im Vakuum destilliert. Es wurden 41 g eines farblosen Feststoffes erhalten (Smp.: 103°C).

Beispiel 15 4,6-Dichlorindan-1-on (nicht erfindungsgemäß)

5

Zu einer Lösung der 3-(2,4-Dichlorphenyl)propionsäure (43,8 g) in Methylenchlorid (200 ml) tropfte man bei 40°C Thionylchlorid (36,9 g). Nach beendeter Reaktion wurde überschüssiges Thionylchlorid und das Lösungsmittel abdestilliert. Den öligen Rückstand tropfte man bei 40°C zu einer Suspension von Aluminiumchlorid (53,3 g) in Methylenchlorid (200 ml). Das Reaktionsgemisch wurde nach 18 Stunden bei 40°C auf verdünnte Salzsäure gegeben. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und einmal mit Methylenchlorid (250 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde aus Cyclohexan umkristallisiert. Es wurden 30 g eines farblosen Feststoffes erhalten (Smp.: 115-116°C).

10

15

Beispiel 16 5,7-Dichlorindan-1-on (nicht erfindungsgemäß)

Zu einer Lösung der 3-(3,5-Dichlorphenyl)propionsäure (54,8 g) in Methylenchlorid (200 ml) tropfte man bei 40°C Thionylchlorid (45,2 g). Nach beendeter Reaktion wurde überschüssiges Thionylchlorid und das Lösungsmittel abdestilliert. Den öligen Rückstand tropfte man bei 40°C zu einer Suspension von Aluminiumchlorid (66,7 g) in Methylenchlorid (200 ml). Das Reaktionsgemisch wurde nach 18 Stunden bei 40°C auf verdünnte Salzsäure gegeben. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und einmal mit Methylenchlorid (250 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde aus Cyclohexan umkristallisiert. Es wurden 36 g eines farblosen Feststoffes erhalten (Smp.: 119-120°C).

20

25

Beispiel 17

30

Analog Beispiel 5 wurde ausgehend von 2-Chlor-5-fluoranilin in einer Ausbeute von 80 % d.Th. 2-Chlor-5-fluorzimtsäure hergestellt. Der Schmelzpunkt dieser Zimtsäure

betrug 182°C, das ^1H -NMR-Spektrum zeigte charakteristische Absorptionen bei 6,6 ppm (d), 7,25 ppm (m), 7,5 ppm (m) und 7,75 (m), aufgenommen in DMSO.

Beispiel 18

5

Analog Beispiel 5 wurde ausgehend von 2-Fluor-5-chlor-anilin in einer Ausbeute von 81 % d.Th. 2-Fluor-5-chlor-zimtsäure hergestellt. Der Schmelzpunkt dieser Zimtsäure betrug 183°C, das ^1H -NMR-Spektrum zeigte charakteristische Absorptionen bei 6,6 ppm (d), 7,25 ppm (t), 7,45 ppm (m), 7,55 ppm (d) und 7,9 ppm (m), aufgenommen in DMSO.

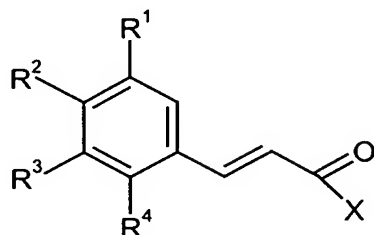
10



Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von polyhalogenierten Zimtsäuren und Zimtsäurederivaten der Formel (III)

5



(III),

in der

10

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom stehen, wobei mindestens zwei dieser Reste von Wasserstoff verschieden sind und

X für OR^5 oder $N(R^6)(R^7)$ steht, wobei

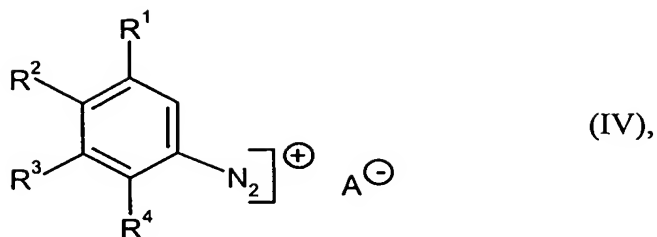
15

R^5 für Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_{10} -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Benzyl steht und

20

R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und jeweils für gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_{10} -Alkyl stehen,

dadurch gekennzeichnet, dass man ein Diazoniumsalz der Formel (IV)



in der

5 R^1, R^2, R^3 und R^4 die bei Formel (III) angegebene Bedeutung haben und

A^\ominus für ein Äquivalent Halogenid-, Hydrogensulfat-, Nitrat-, Acetat- oder Tetrafluoroborationen oder für $\frac{1}{2}$ Äquivalent Sulfationen oder für $\frac{1}{3}$ Äquivalent Phosphationen steht,

10

mit Acrylsäure oder einem Acrylsäurederivat der Formel (V)



in der

15

X die bei Formel (III) angegebene Bedeutung hat und

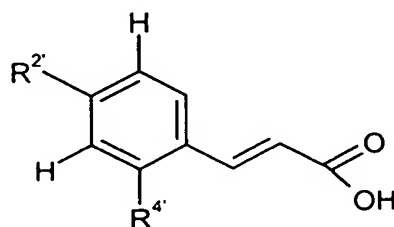
R^8 für Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_{10} -Alkyl steht,

20

in Gegenwart eines homogenen, Palladium enthaltenden Katalysators bei -5 bis +100°C umgesetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in den Formeln R^1 für Wasserstoff oder Chlor, R^2 für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom, R^3

- für Wasserstoff oder Chlor und R^4 für Fluor oder Chlor stehen, wobei mindestens einer der Reste R^1 , R^2 und R^3 von Wasserstoff verschieden ist, R^5 für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl oder Benzyl steht, R^6 und R^7 für Methyl oder Ethyl stehen, R^8 für Wasserstoff oder Methyl steht und A^\ominus für ein Äquivalent Chlorid, Hydrogensulfat oder Acetat oder für $\frac{1}{2}$ Äquivalent Sulfat.
- 5
- 10 3. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als Katalysatoren $PdCl_2$, $PdBr_2$, $Pd(NO_3)_2$, H_2PdCl_4 , $Pd(CH_3COO)_2$, Na_2PdCl_4 , K_2PdCl_4 , $Pd(II)$ -acetylacetonat, Tetra-(trisphenylphosphin) Pd oder Tris-(dibenzylidenaceton) Pd_2 in Mengen von 0,001 bis 10 Mol-%, bezogen auf das Diazoniumsalz der Formel (IV) einsetzt.
- 15 4. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Diazoniumsalze der Formel (IV) aus den entsprechenden Anilinen durch Umsetzung mit Natriumnitrit in saurer, wässriger Lösung oder durch Umsetzung mit einem Alkylnitrit in saurem Methanol herstellt und sie in Form der bei ihrer Herstellung anfallenden Reaktionsgemische einsetzt.
- 20 5. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man pro Mol Diazoniumsalz der Formel (IV) 0,5 bis 2 Mole Acrylsäure oder Acrylsäurederivate der Formel (V) einsetzt.
- 25 6. Polyhalogenierte Zimtsäuren und Zimtsäurederivate der Formel

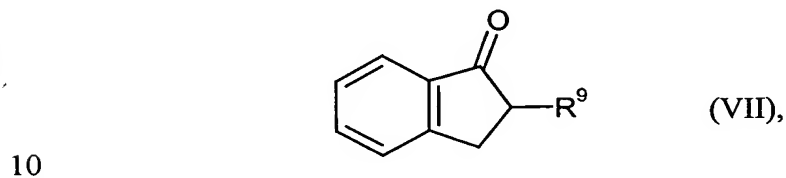


(III'),

in der

- 5 $R^{2'}$ für Chlor und $R^{4'}$ für Fluor oder
 $R^{2'}$ für Fluor und $R^{4'}$ für Chlor stehen.

7. Verwendung von polyhalogenierten Zimtsäuren und Zimtsäurederivaten der Formel (III) zur Herstellung von Indanonderivaten der Formel



in der

- 15 R^9 für COOH , CONH_2 oder COOR^{10} steht, wobei
 R^{10} $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, dass man zunächst die Doppelbindung hydriert und anschließend cyclisiert.

Polyhalogensubstituierte Zimtsäuren und Zimtsäurederivate und ein Verfahren zur Herstellung von polyhalogensubstituierten Zimtsäuren und Zimtsäurederivaten

Z u s a m m e n f a s s u n g

Polyhalogenierte Zimtsäuren und Zimtsäurederivate werden hergestellt, indem man aus polyhalogenierten Anilinen zugängliche Diazoniumsalze mit Acrylsäure oder Acrylsäurederivaten in Gegenwart eines homogenen, Palladium enthaltenden Katalysators bei -5 bis +100°C umsetzt. Ein Teil der so erhältlichen Zimtsäuren und Zimtsäurederivate ist neu. Erfindungsgemäß herstellbare Zimtsäuren und Zimtsäurederivate können zur Herstellung von Indanonen verwendet werden, bei denen es sich um Vorstufen für Agro- und Pharmachemikalien sowie für Stoffe mit flüssigkristallinen Eigenschaften handelt.